Aus der parasitologischen Abteilung des Instituts für Krebsforschung zu Heidelberg. (Direktor: Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. V. Czerny, Exzellenz; Abteilungsleiter: Prof. Th. v. Wasielewski.)

Was beeinflusst die Uebertragbarkeit von Mäusetumoren?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Heinrich Rapp

aus Pfungstadt.

Berlin 1912.

Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Referent: Prof. Ernst.

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 12. Band. 3. Heft.

Dem Andenken meines Vaters

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153303_0280

Obwohl in den letzten Jahren viele tausende von Transplantationen mit Mäusetumoren gemacht worden sind, herrscht unter den Forschern immer noch keine vollkommene Einigkeit, welche Faktoren die Uebertragbarkeit der Mäusetumoren im wesentlichen beeinflussen.

Es soll deshalb im folgenden, auf Anregung von Herrn Prof. v. Wasielewski an Hand erschienener Veröffentlichungen diese Frage näher geprüft werden und gleichzeitig untersucht werden, welche Schlüsse aus dem Material der parasitologischen Abteilung des Heidelberger Instituts für Krebsforschung gezogen werden können.

Zwei Tatsachen sind es, die wohl allgemein anerkannt werden als von ausschlaggebender Bedeutung für den Erfolg der Transplantationen, d. i. 1. die ungleich schlechtere Ueberimpfbarkeit der Spontantumoren gegenüber den Impftumoren, und 2. der Einfluss der histologischen Beschaffenheit der Impftumoren.

Liest man in der einschlägigen Literatur nach, so findet man bei fast allen Autoren Angaben über die Schwierigkeit, Spontantumoren mit Erfolg zu überimpfen. Murray (1908) sagt: „The difficulties met with in effecting successful transplantation of spontaneous mouse tumors have impressed themselves on all who have worked at this subject.“ Bashford impfte 32 Spontantumoren und fand, dass sich in 2278 überlebenden Mäusen 72 Tumoren entwickelten, also nur 3,2 pCt. 15 von den 22 Spontantumoren gaben vollkommen negative Resultate. Ehrlich (1906) fand bei seinen Versuchen einmal 2,8 pCt. (94 Spontantumoren auf 1504 Mäuse überimpft gaben nur 41 positive Resultate und zwar waren nur 17 unter den 94 angegangen) und ein ander Mal 8,2 pCt. Aehnliche Zahlen fanden Hertwig und Poll (1907) bei ihren Spontantumoren, nämlich 7 pCt. Auch andere Experimentatoren machen derartige Angaben.

Was die histologische Beschaffenheit des Impfmaterials anbetrifft, so scheint, dass das Cysto-Carcinoma haemorrhagicum von allen Impftumoren die schlechteste Ausbeute ergibt. Ehrlich (1905) berechnet sogar die Ueberimpfbarkeit der hämorrhagischen Tumoren nicht höher als auf $^1/_5$ pCt. Hertwig und Poll (1907) berichten über eine erfolgreiche Transplantation eines hämorrhagischen Carcinoms mit einer Verpflanzungsziffer von 40 pCt., während sie einen zweiten hämorrhagischen Tumor nicht überimpfen konnten. Gierke (1908) dagegen, der die Impfresultate mit hämorrhagischen Tumoren des Londoner Instituts zusammengefasst hat, konnte von 35 hämorrhagischen Tumoren 29 mit Erfolg überimpfen und zwar betrug die durchschnittliche Ausbeute 6,5 pCt. Von diesen 29 transplantablen Tumoren verloren allerdings 15 wieder ihre Ueberimpfbarkeit nach 1—10 Generationen. Die Ausbeute bei den einzelnen Versuchsreihen schwankte zwischen 1—33 pCt. Küster (1910) impfte vor einigen Jahren 5 hämorrhagische Spontantumoren mit vollkommen negativem Erfolg. Später machte er, angeregt durch die Erfolge anderer Forscher, noch einmal den Versuch mit einem hämorrhagischen Tumor und zwar war diesmal die Transplantation erfolgreich. Einen Rezidivknoten dieser Maus konnte er ebenfalls weiter impfen und zwar mit besserer Ausbeute als beim Primärtumor.

Abgesehen von diesen beiden kurz besprochenen Punkten ist das Gelingen oder Misslingen der Transplantationen auch noch von anderen Faktoren abhängig, die im folgenden kurz zusammengefasst werden sollen.

Eine Transplantation setzt sich im wesentlichen aus 3 Komponenten zusammen, deren jede für sich allein den Erfolg der Impfung nach irgend einer Richtung hin beeinflussen kann. Das sind: 1. das Impfmaterial, 2. das zur Impfung benutzte Tier und 3. die Impfmethode. Dabei soll auf die Ueberimpfbarkeit der Spontantumoren nicht mehr weiter eingegangen werden, sondern nur auf das Verhalten von Impftumoren von erfahrungsmässig guter Ueberimpfbarkeit.

Das Impfmaterial kann variieren in:

1. der Herkunft, ob von Versuchsreihen mit hoher oder niedriger Ausbeute,
2. dem Alter,
3. der histologischen Beschaffenheit und
4. der Vorbehandlung.

Was die Herkunft des Impfmaterials von Spontantumoren betrifft, so habe ich das Wesentlichste schon oben erwähnt. Aber auch bei erfahrungsmässig gut angehenden Mäusegeschwülsten ist man nicht sicher, jederzeit eine gute Ausbeute zu erhalten. Es wäre daher zunächst zu untersuchen, ob die Ausbeute der Versuchsreihe, von der das Impfmaterial genommen ist, in irgend welchem Zusammenhang steht mit dem Erfolg der Transplantationen. Bashford (1908) z. B. fand, dass er Impfserien lange Zeit

auf ziemlich hoher Ausbeute erhalten konnte, wenn er das Impfmaterial von einem Vorversuch nahm, der selbst mit 90—100 pCt. angegangen war. Allerdings liess er zwischen den einzelnen Ueberimpfungen einen angemessenen Zeitraum verstreichen und impfte nicht mehr als 0,01 bis 0,05 g pro Maus; jedoch hält er diese Resultate für artifiziell. Bei anderen Autoren konnte ich gerade über diesen Punkt keine besonderen Angaben finden.

2. Rasch wachsende Impftumoren, die ein Alter von ungefähr 14 Tagen haben, sind nach Ansicht Bashfords am geeignetsten für weitere Uebertragungen. Zu demselben Schluss kam Ehrlich, doch konnte Contamin (1910), der diese Angaben bei seinen Versuchen nachprüfte, dieselben nicht bestätigen.

3. Den Einfluss der histologischen Beschaffenheit des Impfmaterials habe ich in Bezug auf die hämorrhagischen Mäutetumoren im Vorhergehenden schon besprochen und gezeigt, dass diese Geschwulstart der erfolgreichen Ueberimpfung erhebliche Schwierigkeiten entgegengesetzt. Am wenigsten Mühe macht wohl die Uebertragung des Carcinoma simplex alveolare; aber auch alle anderen Mäusetumoren, wie die übrigen Carcinomformen, die Sarkome (Jensen) und Chondrome (Ehrlich) lassen sich ganz gut überimpfen und durch viele Generationen hindurch fortpflanzen.

4. Die Vorbehandlung des Impfmaterials kann in der verschiedensten Weise geschehen.

Jensen (1903) stellte 3 Reihen von Versuchen an, um den Einfluss verschiedener Temperaturen auf das Impfmaterial zu prüfen:

Versuch I. Er impfte Mäuse mit Tumormaterial, das 24—72 Stunden bei einer Temperatur von + 37° gehalten wurde. Der Erfolg war vollkommen negativ.

Versuch II. Das Geschwulstgewebe wurde 1—18 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Das bis zu 12 Tagen aufbewahrte Gewebe gab bei Ueberimpfungen noch positive Resultate, während das übrige nicht mehr zu transplantieren war.

Versuch III. Tumorstücke wurden 1—24 Tage im Eisschrank einer Temperatur von 1—3° über Null ausgesetzt. Von 1—18 Tagen erwies sich das Material noch als übertragbar, darüber hinaus nicht mehr. Jensen zieht daraus folgende Schlussfolgerung: „Die Zellen sind, solange sie bei Körpertemperatur gehalten werden, nicht imstande, den Stoffwechsel zu entbehren, und wird dieser unterbrochen, fallen sie schnell dem Tode anheim; werden sie dagegen bei niederen Temperaturen aufbewahrt, so fallen sie in eine Art Ruhezustand, während dessen sie den Stoffwechsel lange zu entbehren vermögen.“

Ehrlich gibt an, dass sich Tumorzellen nach einem 2jährigen Aufenthalt im Kältespind bei 8—12° unter dem Nullpunkt noch als transplantabel erwiesen haben.

Hertwig und Poll (1907) erhielten dagegen allerdings nur in einem Versuch, der die Resultate Ehrlichs in ihrer Bedeutung nicht erschüttern kann, mit einem Tumor, der nur einige Tage bei 2—5° unter Null aufbewahrt war, vollkommen negative Resultate. Borrel fand, dass das Tumorgewebe 12 Tage lang der Einwirkung der Zimmertemperatur ausgesetzt werden kann, ohne dass es an Virulenz verliert. Dagegen fand er die Virulenz geschwächt, wenn der Tumor 24 Stunden lang auf 37° gehalten wurde.

Contamin (1910) untersuchte ebenfalls die Einwirkung niedriger Temperaturen auf das Impfmaterial, indem er es 3 Tage lang der Temperatur der flüssigen Luft aussetzte. Dabei fand er, dass die Tumorzellen sehr resistent gegen die Kälte sind, und dass mehr die Wachstumsenergie Schaden leidet als die Uebertragbarkeit.

Andere Autoren wiederum versuchten, ob die therapeutischen Methoden, wie sie beim Menschen in der Behandlung der malignen Tumoren angewendet werden, irgend einen bemerkbaren Einfluss auf die Uebertragbarkeit der Mäusetumoren ausüben, z. B. Bestrahlung mit Radium, Röntgenstrahlen und Fulguration.

v. Wasielewski und Hirschfeld (1908 und 1910) konnten den Nachweis erbringen, dass langdauernde Radium- und Röntgenbestrahlungen und Fulgurationen von 20—30 Min. Dauer, nach Vermeidung aller sonstigen schädigenden Einflüsse, wie Erwärmung und Austrocknung, nicht imstande sind, die Impfausbeute wesentlich zu beeinflussen.

Bashford (1908) konnte ebenfalls für Radium und Contamin (1910) für Röntgenstrahlen feststellen, dass sie, ähnlich der Kältewirkung, mehr die Wachstumsenergie beeinflussen, als die Ueberimpfbarkeit.

Schliesslich möchte ich noch einiger Resultate Erwähnung tun, die verschiedene Forscher mit makroskopisch vollkommen oder nur teilweise nekrotischem Impfmaterial erhalten haben. Hertwig und Poll (1907) z. B. schreiben dem gesunden oder schon degenerierten Tumormaterial einen grossen Einfluss auf den Ausfall der Impfungen zu. Auch Bashford (1908) legt grössten Wert darauf, dass man zu den Transplantationen nur ganz gesund aussehendes Material nimmt, und er selbst scheint auch niemals Versuche mit nekrotischem Material angestellt zu haben. Alle anderen Forscher scheinen, ohne es näher zu erwähnen, ebenfalls zu ihren Versuchen nur gesunde Tumorpartien verwendet zu haben. Dagegen konnte Contamin (1910) bei seinen Versuchen keinen Unterschied in den Ausbeuten feststellen, wenn er mit gesundem oder mit anscheinend vollständig nekrotischem Tumormaterial impfte.

Von den meisten Forschern wird ferner den Impftieren selbst ein grosser Einfluss auf den Erfolg der Transplantationen zugesprochen, und ich will im folgenden die einzelnen Gesichtspunkte, die in Betracht kommen können, ebenfalls getrennt besprechen. Ganz ausser Betracht lassen wollen wir bei der Besprechung der Impftiere die schon lange bekannte und von allen Forschern anerkannte individuelle Resistenz, die manche Mäuse zeigen. Diesen störenden Faktor kann man am besten unwirksam machen, wenn man zu den Transplantationen eine genügend grosse Anzahl Mäuse nimmt. Vor allen Dingen wird Wert gelegt werden müssen auf:

1. die Rasse und Herkunft,
2. das Alter und
3. das Geschlecht der Impftiere.

1. Bashford und Murray veröffentlichten als eines ihrer ersten Resultate die Tatsache, dass Tumoren, von Mäusen des einen Landes auf fremdländische Mäuse überimpft, eine wesentlich schlechtere Ausbeute lieferten als auf solchen ihres eigenen Landes. Ebenso konnten sie zeigen, dass Spontantumoren auch auf nahe verwandte Varietäten, wie von der weissen Maus auf die graue oder von der Maus auf die Ratte, nur selten oder gar nicht übertragen werden können. Doch konnten beide Autoren auch gleichzeitig beweisen, dass die Tumoren, wenn die Uebertragung einmal gelungen ist, sich sehr schnell an ihre neue Umgebung gewöhnen, was durch eine schnelle Steigerung der Uebertragungsziffer dargetan wird. Trotzdem behalten sie, auch wenn sie längere Zeit auf fremden Mäusen weitergezüchtet wurden, eine grössere Affinität zu Mäusen ihres eigenen Landes bei. Zum Beweise dafür führen sie folgenden Versuch an, den sie aber wegen der geringen Anzahl Impftiere nicht als absolut beweisend ansehen wollen: Jensens Tumor, der schon 3 Jahre lang immer nur auf englischen Mäusen weitergezüchtet worden war, wurde auf Tiere überimpft, die direkt aus Dänemark bezogen waren. Als Kontrollversuch wurde ein frischer dänischer Tumor ebenfalls auf dänische Mäuse überimpft. Das Resultat war, dass der Jensentumor eine bessere Ausbeute ergab, als selbst der frische dänische Tumor. Selbst bei ganz nahe verwandten Rassen glaubt Bashford Unterschiede in der Empfänglichkeit für einen bestimmten Tumor gefunden zu haben.

Contamin (1912) konnte die Resultate Bashfords in vollem Umfange bestätigen und zwar fand er, dass die Rasse am besten für Transplantationen geeignet ist, auf welcher der Tumor spontan wuchs oder doch schon längere Zeit weiter geimpft wurde. Küster (1910), dem bei seinen Versuchen mit dem Freiburger hämorrhagischen Carcinom die Mäuse eigener Zucht ausgegangen waren, musste zu seinen weiteren Versuchen Tiere verwenden, die von Zuchten anderer Freiburger Institute stammten. Dabei fand er die merkwürdige Tatsache, dass bei den Mäusen der psychiatrischen

Klinik, die urprünglich von seinen eigenen Zuchtmäusen abstammten, sich kein einziger Tumor entwickelte. Dagegen wich die Ausbeute auf Mäusen der Augenklinik, die ebenfalls aus seiner Zucht stammten, und bei denen des pathologischen Instituts, die von auswärts bezogen waren, nicht wesentlich von der Ausbeute ab, die er auf Mäusen eigener Zucht beobachtete. Einige seiner Tumoren, die er an Ehrlich in Frankfurt und Gierke in Karlsruhe abgegeben hatte, konnten auf den Mäusen dieser Institute nicht weiter gezüchtet werden. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Resultaten. So konnte man z. B. einen Tumor von Berliner Mäusen nicht auf Kopenhagener Mäuse überimpfen, dagegen wuchs ein Kopenhagener Tumor auf Pariser Tieren. Haaland (1906) konnte zeigen, dass auf dänischen Mäusen nur der Jensentumor, auf Berliner Mäusen nur das Frankfurter Sarkom anging, wenn er beiden Rassen einen innig gemischten Brei beider Tumoren einspritzte. Er zieht daraus den Schluss, dass eine Maus bestimmter Herkunft sehr wohl empfänglich sein kann für einen gewissen Tumor, während sie gegen einen anderen resistent ist.

Michaelis impfte 2 Jensentumoren, einen auf 8 Kopenhagener und 22 Berliner und den anderen auf 20 Kopenhagener und ebenso viele Berliner Mäuse. In beiden Versuchen entwickelten sich auf den Berliner Mäusen keine Tumoren, während auf den Kopenhagener Tieren im ersten Versuch 4, im zweiten sogar 13 Tumoren auftraten. Zu einem anderen Ergebnis kommen bei ihren Versuchen Hertwig und Poll (1907). Sie konnten z. B. zwei Spontantumoren, die auf der weissen Maus gewachsen waren, und einen Spontantumor von der grauen Maus, sowohl auf die graue als auch auf die weisse Varietät übertragen und während mehrerer Generationen fortzüchten. Doch war an der ungleichen Höhe der Verpflanzungsziffer immerhin wahrzunehmen, dass die Mäusevarietät, auf welcher der Tumor spontan entstanden war, auch bei fortgesetzter Transplantation, einen äquateren Nährboden abgab, als die fremde Varietät. Ueber die Rassendifferenzen sagen sie in ihrer Zusammenfassung folgendes: „Die Abstammung der Mäuse gleicher Varietät aus verschiedenen Zuchten, aus verschiedenen Ländern und Städten, scheint uns für den Erfolg der Transplantationen nicht von der ausschlaggebenden Bedeutung zu sein, die ihr von vielen Forschern zugeschrieben wird".

2. Der Einfluss des Alters der Impftiere auf den Erfolg der Transplantationen scheint von fast allen Autoren ziemlich gleich bewertet zu werden. Bashford (1908), der auch nach dieser Richtung hin Versuche angestellt hat, kommt zu dem Schluss, dass junge Mäuse von 5 bis 7 Wochen unter gleichen Umständen bessere Impfausbeute ergeben, als alte Tiere. In der Regel erhielt er eine höhere Ausbeute und in kürzerer Zeit grössere Tumoren in Impfserien von jungen Tieren, als in solchen von alten. Er impfte 18 Serien mit demselben Tumor und zwar entwickelten sich in

214 alten Tieren 62 Tumoren (29 pCt.), während in 363 jungen Tieren 172 Tumoren (47 pCt.) entstanden. „Diejenigen Tumoren, die sich am schnellsten entwickelten, d. h. die in 5 Tagen ein Gewicht von 1,5 g auf einer Maus von 9 g. und diejenigen, welche die grössten Dimensionen, verglichen mit der Grösse der Wirtstiere, erreicht hatten, wurden fast ausschliesslich auf jungen Mäusen gefunden". Lewin, Contamin (1910) und andere halten ebenfalls junge und jungfräuliche Tiere für empfänglicher als alte. Auch Küster (1910), der zu seinen Versuchen ohne Unterschied junge und alte Mäuse benutzte, hatte den Eindruck, als ob junge Tiere empfänglicher seien als alte Individuen.

3. Da weitaus die meisten Spontantumoren bei weiblichen Tieren gefunden werden, und zwar am häufigsten von einer Brustdrüse ausgehend, so liegt der Gedanke doch sehr nahe, dass die weiblichen Tiere auch empfänglicher sein könnten für Impftumoren. Trotzdem fanden die meisten Forscher, die auf diesen Punkt ihr Augenmerk gerichtet hatten, dass das Geschlecht der Tiere von keiner, oder doch nur ganz geringer Bedeutung für die Ausbeute ist. Ehrlich (1906) gibt an, dass bei graviden Tieren die Impfungen oft negativ verlaufen, oder wenn sie angehen, doch ein sehr retardiertes Wachstum zeigen. Guéniot und Mercier dagegen sprechen der Schwangerschaft jeglichen Einfluss auf das Wachstum der Tumoren ab, wohl aber soll während der Laktation häufig Rückbildung und Heilung beobachtet werden. Lewin ist ebenfalls der Ansicht, dass das Geschlecht der Mäuse vollkommen bedeutungslos ist für den Erfolg der Transplantationen. Auch Gierke fand, dass die hämorrhagischen Mammatumoren, mit denen er arbeitete, ebenso gut auf männliche als auf weibliche Tiere zu überimpfen waren. Contamin (1910) konnte bei jungen Tieren keinen Unterschied in der Empfänglichkeit zwischen beiden Geschlechtern finden, doch sollen Weibchen während der Schwangerschaft fast vollkommen widerstandsfähig sein gegen überimpftes Tumormaterial. Wenn ein Tumor schon vor der Schwangerschaft vorhanden war, so soll er beim Eintritt der Schwangerschaft in seiner Entwicklung stehen bleiben oder sogar manchmal vollkommen resorbiert werden. Contamin empfiehlt daher Männchen bei den Ueberimpfungen zu bevorzugen, oder die Geschlechter zu isolieren. Am Schlusse dieser Betrachtungen möchte ich noch einer Ansicht Küsters (1908) Erwähnung tun: Er hält es nämlich für wahrscheinlich, dass auch die Jahreszeiten einen gewissen Einfluss auf die Ausbeute der Ueberimpfungen haben, und zwar hält er Frühjahr und Sommer für die günstigsten Jahreszeiten, allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass im Frühjahr und Sommer die meisten jungen Mäuse vorhanden sind.

Ueber die Methodik der Transplantationen herrschen wohl noch die grössten Meinungsverschiedenheiten unter den Experimentatoren. Im grossen und ganzen kann man auf 3 verschiedene Arten die Ueberimpfung des

Tumormaterials vornehmen: 1. Das zerkleinerte Tumormaterial wird, mit oder ohne physiologische Kochsalzlösung, den Mäusen unter die Haut gespritzt. 2. Kleine Tumorstücke werden mit Hilfe einer weiten Hohlnadel und einem gut passenden Mandrin unter die Haut gebracht. 3. Man bringt das Impfmaterial auf chirurgischem Wege an die gewünschte Stelle. Bei jeder dieser Impfmethoden ist selbstverständlich Voraussetzung, dass man bei allen Manipulationen, so beim Herauspräparieren des Impftumors, dem Zerkleinern desselben, bei der Vorbereitung der Impftiere und dem Inokulieren mit allen Kautelen einer strengen Asepsis vorgeht. Vernachlässigt man diesen Punkt, so werden sich bei vielen Tieren Abszesse bilden, die dann die überimpften Tumorzellen zur Nekrose bringen und dadurch die Ausbeute in hohem Grade beeinträchtigen.

Betrachten wir nun im Folgenden, welcher Methoden sich die einzelnen Forscher bedienten, und wie die Erfolge waren, die sie damit erhielten. Jensen (1903) benutzte ursprünglich die Emulsionsmethode, indem er den Tumor in einem Mörser zerrieb, diesen Brei dann mit Kochsalzlösung vermischte und von dieser Emulsion den Impftieren eine geringe Menge unter die Haut spritzte. Später ging er zur Stückimpfung mit der Hohlnadel über, weil ihm diese Methode zuverlässigere Resultate zu geben schien und das Schicksal des Impfmaterials im Tier besser verfolgt werden kann. Michaelis und Loewenthal benutzten ebenfalls, je nach Zweck des Versuches, die beiden ersten Methoden. Im Imperial Cancer Research Fund wurden im wesentlichen die beiden ersten Methoden in Anwendung gebracht. Bei der Injektionsmethode wird an genanntem Institut so vorgegangen, dass man den aseptisch herauspräparierten Tumor in einen gleichmässigen Brei verwandelt. Tumoren von harter Konsistenz werden in einer von Haaland eigens zu diesem Zwecke konstruierten kleinen Fleischhackmaschine zerkleinert, bei weichen Tumoren wird derselbe Zweck mit einem scharfen Messer erreicht. Dieser Brei wird in eine Glasspritze (0,5 ccm Kapazität) mit weitem Mundstück eingezogen. Die Spritze ist in 0,05 ccm eingeteilt, aber man kann auch noch die Hälfte dieser Menge mit ziemlicher Genauigkeit dosieren. Die grösste Dosis, die man mit dieser Spritze bequem geben kann, ist also 0,5 ccm, doch geht man an Bashfords Institut selten über 0,2 ccm hinaus. Eine weite Hohlnadel wird nun an der Spritze befestigt, und die Injektion in die Achselgegend oder entlang einer Flanke gemacht und zwar so, dass man die Nadel weit unter die Haut sticht und beim Zurückziehen den Inhalt langsam einspritzt. Die eingeimpften Dosen variieren zwischen 0,025 und 0,25 ccm. Die zweite Methode ist diejenige, die gewöhnlich von Bashford und seinen Mitarbeitern angewendet wird. Das Impfmaterial wird mit einer weiten Hohlnadel aus dem Tumor ausgestochen und dann mit einem dicht schliessenden Kolben unter die Haut gebracht. Das Gewicht differiert bei dieser Methode zwischen 0,03 und

0,05 g. Zu allen ihren Transplantationen, einerlei welcher Technik sie sich bedienten, benutzten sie nur gesund aussehende Tumorpartien. Was die Dosierung des Impfmaterials anbetrifft, so gibt Bashford an, dass grössere Dosen in einer gleichen Zeit öfters grössere Tumoren geben, als kleine Dosen, doch ist umgekehrt die Ausbeute häufig bei ersteren geringer, da die Resorption grösserer Impfungen in den Impftieren Immunität erzeugen kann, die dem Wachstum der Tumorzellen hinderlich ist. Kleine Impfdosen (0,05 g) erzeugen andauernd und gut wachsende Tumoren, während grössere Mengen (0,1 g) Tumoren bilden, die nach einem stärkeren anfänglichen Wachstum auf einer bestimmten Grösse stehen bleiben oder gar wieder vollkommen resorbiert werden. Als Impfstelle wurde meistens das subkutane Rückengewebe bevorzugt. Ehrlich benutzt eine Impfmethode, die sich an die von Borrel gegebene anlehnt. Der Impftumor wird aus der Maus, die mit einer Schere geköpft wurde, schnell und meist stumpf ausgeschält, nachdem sie vorher mehrere Minuten in starkem Alkohol und in 1 proz., später 2 proz. Sublimatlösung gelegen hatte. Dann wird der Tumor in kleine Stücke zerschnitten und diese in einem Reibeglas ohne jeden Zusatz zu einem dicken Brei zerrieben. Dieser Brei wird dann mit dickwandigen Glaskapillaren unter die an der Einstichstelle sorgfältig desinfizierte Haut gebracht. Eingestochen wird an der unteren Abdominalpartie und das Material entfernt davon in der Achselhöhle deponiert. Auf die Impftechnik der parasitologischen Abteilung des Heidelberger Krebsinstituts wird später näher eingegangen werden. Die dritte Methode, das Impfmaterial auf chirurgischem Wege an seine Stelle zu bringen, wird vorzugsweise von Hertwig und Poll geübt. Sie machen, nachdem das Operationsfeld mit einer Schwefelbariumpaste von den Haaren gereinigt und tüchtig desinfiziert worden ist, eine etwa 1 cm lange Inzision in die Haut und schieben 2—4 Tumorstückchen von der Grösse eines Hirse- oder Pfefferkorns in das lockere Unterhautbindegewebe. Darauf wird die Wunde mit steriler Seide wieder sorgfältig zugenäht. Als Impfstelle benutzen sie meistens die Rückenhaut der linken Körperseite, da sie bei ihren Versuchen den Eindruck gewonnen haben, dass auf der linken Seite sich die Tumoren besser entwickelten als auf der rechten. Contamin benutzte ebenfalls sowohl die Injektionsmethode als auch die Stückimpfung mit der Hohlnadel. Er zerreibt den Impftumor im einem Mörser und setzt langsam 0,7 proz. sterile Kochsalzlösung zu. Dann aspiriert er von dieser Emulsion 2 ccm mit einer Spritze und spritzt den Inhalt ziemlich brüsk unter die Haut, während er die Nadel langsam zurückzieht. Auf diese Weise verbreitet er das Impfmaterial auf eine grosse Strecke. Nach dem Impfen verschorft er die Einstichwunde. Zur Stückimpfung benutzt er eine gefensterte, weite Hohlnadel mit gut passendem Mandrin, wie sie von Prof. v. Wasielewski angegeben wurde. Contamin gibt der Stückimpfung

den Vorzug gegenüber der Emulsionsmethode, da man bei ersterer die Impfmenge genauer dosieren kann und ausserdem nach Belieben verschiedene Partien eines Tumors überimpfen kann. Abgesehen davon soll man auch in der Praxis durchschnittlich grössere Mengen mit der Emulsionsmethode impfen, als mit der Stückimpfung. Für den geeignetsten Impfort hält Contamin die Mammagegend, und zwar sticht er in der Leistengegend mit der Nadel ein und geht vor bis zu den Vorderbeinen. Im Gegensatz zu Hertwig und Poll gibt er nicht der linken Körperseite den Vorzug, sondern der rechten, da rechts die Impfungen technisch leichter ausführbar sein sollen.

Wenn man nun alle diese Faktoren, denen ein Einfluss auf den Erfolg zugeschrieben wird, berücksichtigt und die Versuche so anstellt, dass alle Bedingungen gleich sind, so müsste man doch annehmen, dass die Ausbeuten der einzelnen Impfserien auch gleich hoch sein müssten. Man findet aber, dass die Kurven der Impfausbeuten bei sonst gleichen Bedingungen einen schwankenden Verlauf zeigen. Bashford (1908), der sich am eingehendsten mit dieser Erscheinung beschäftigt hat, fand, dass bei seinen Versuchen solche mit höher und solche mit niedriger Ausbeute miteinander abwechselten. Um die Ursache dieser Schwankungen herauszufinden, ging er bei seinen weiteren Versuchen so vor, dass er die Versuchsbedingungen vollkommen gleich machte, also jeden äusseren Einfluss nach Möglichkeit ausschalten konnte:

1. Er nahm nur Mäuse derselben Rasse und desselben Alters (5 bis 7 Wochen). 2. Als Impfstelle benutzte er immer das subkutane Gewebe des Rückens. 3. Durch genügend grosse Anzahl der Versuchstiere konnte er die individuelle Verschiedenheit in der Empfänglichkeit der Impfmäuse vernachlässigen. 4. Zu seinen Uebertragungen benutzte er nur gesund aussehendes, nicht nekrotisches Tumormaterial und impfte jede Maus mit derselben Dosis. 5. Als Impfmethode benutzte er die subkutane Stückimpfung mit der Hohlnadel. Trotz alledem zeigten die Kurven seiner Ausbeuten noch grössere Fluktuationen, und zwar glaubt er für den Verlauf dieser Schwankungen eine gewisse Gesetzmässigkeit feststellen zu können, ja Bashford geht sogar so weit, sie für jeden einzelnen Tumorstamm als charakteristisch und fast konstant anzusehen. Er konnte bei seinen Versuchen folgende Beobachtungen machen: Die Kurven setzten sich zusammen aus Phasen von hoher und niedriger Ausbeute, die miteinander abwechselten. Die Schwankungen in der Ausbeute waren gewöhnlich begleitet von korrespondierenden Schwankungen der Wachstumsschnelligkeit. Langsam wachsende Tumoren fand er in Serien mit hoher Ausbeute, während er die schnell wachsenden mehr in Serien niedriger Ausbeute beobachtete. Die einzelne Phase beschränkte sich nicht auf eine Uebertragung, sondern umfasst eine ganze Serie von Uebertragungen. Die Dauer der einzelnen

Phase, ob aufsteigend oder absteigend, scheint konstanter zu sein als die Anzahl der in derselben Zeit gemachten Transplantationen, d. h. die einzelnen Phasen sind unabhängig von der Zahl der Uebertragungen.

Ein Analogon für diese Erscheinung sieht Bashford in dem Verhalten der menschlichen Carcinome, die periodische Besserungen und Verschlimmerungen zeigen. Eine Erklärung für diese Tatsachen kann er nur darin finden, dass er noch unbekannte biologische Eigentümlichkeiten der Tumorzellen annimmt, die sich in dieser Art und Weise kundgeben. Hertwig und Poll (1908) haben ebenfalls bei ihren Versuchen die Beobachtungen gemacht, dass die Kurven der Ausbeuten sich nicht in gleicher Höhe halten, sondern dass die Verpflanzungsziffern stark schwanken: „Die Steigerung der Verpflanzungsziffer ist keine gleichmässig ansteigende, sondern vollzieht sich, wie schon Bashford beobachtet hat, in Intervallen derart, dass Tumoren mit hoher Verpflanzungsziffer vorübergehend zu Tumoren werden, die bei weiterer Transplantation eine geringere Ausbeute liefern". Auch ihre Schlussfolgerungen aus diesen Befunden lehnen sich vollkommen an diejenigen Bashfords an: „es handelt sich wahrscheinlich um vorläufig noch unbekannte, biologische Eigentümlichkeiten der Mäusegeschwülste". Contamin (1910) fand ebenfalls Schwankungen in den Ausbeuten und in der Proliferation, auch wenn die Bedingungen für alle Versuche gleich waren, und zwar schienen diese Veränderungen periodisch aufzutreten.

Nachdem ich nun das Wesentlichste, was ich in der einschlägigen Literatur über Transplantationen von Mäusetumoren fand, zusammengestellt habe, will ich im Folgenden an Hand des reichen Versuchsmaterials der parasitologischen Abteilung des Heidelberger Instituts für Krebsforschung, das mir von Herrn Prof. von Wasielewski in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde, nachprüfen, in wieweit sich die Angaben der Autoren bestätigen lassen oder nicht. Vorausschicken möchte ich noch, dass diese Transplantationen nicht aus diesem Gesichtspunkt heraus gemacht worden sind, sondern einzig und allein, um immer genügendes Tumormaterial für therapeutische und wissenschaftliche Versuche zur Hand zu haben. Wir besprechen hier nur die Versuche, welche mit dem Bashfordschen Tumor E gemacht wurden, der histologisch dem Typ des Adenocarcinoms angehört. Da unsere Transplantationen nicht in regelmässigen Intervallen, sondern nur nach Bedürfnis gemacht wurden, so differiert das Alter des Impfmaterials sehr stark, und zwar zwischen 1 und 12 Wochen. Um die Wirkungen der einzelnen, bei der Carcinombehandlung des Menschen angewandten, therapeutischen Methoden auf das Impfmaterial zu untersuchen, wurde es in einzelnen Versuchsreihen auf verschiedene Weise vorbehandelt, und zwar in der Hauptsache mit Wärmeeinwirkung, Fulguration, Röntgen- und Radiumstrahlen.

Was unsere Impftiere anbetrifft, so stammen sie aus den verschieden-

sten Züchtereien, und zwar hauptsächlich aus Berlin, Frankfurt und Dresden. Das Alter der Tiere liess sich nicht genau feststellen, da die Mäuse von auswärtigen Züchtern bezogen waren, doch erhält man erfahrungsgemäss meistens Mäuse im Alter von 5—6 Wochen, da die Züchter nur selten ältere Tiere in grösserer Zahl abgeben. Ebenso ist nichts über das Verhältnis der Geschlechter der Impftiere vermerkt.

Die Impfmethode, die an unserem Laboratorium gewöhnlich in Anwendung kam, ist die subkutane Stückimpfung mit der von Prof. v. Wasielewski angegebenen, gefensterten Hohlnadel, aber auch die Emulsionsmethode wurde bei einigen Versuchen in Anwendung gebracht. Bei den Transplantationen mit der Hohlnadel wird folgendermassen vorgegangen: nachdem die Maus mit Chloroform getötet ist, wird sie in Alkohol und Sublimat getaucht, auf ein steriles Brettchen ausgespannt und dann der Tumor mit ausgekochten Instrumenten nach Möglichkeit stumpf herausgeschält. Der Tumor wird in einem sterilen Glasschälchen mit Messer und Pinzette in kleine Stückchen zerschnitten, und jedesmal ein Teil des Tumors zur histologischen Untersuchung zurückbehalten. Die Impfmäuse werden so vorbereitet, dass an einer Stelle des hinteren Rumpfendes links von der Wirbelsäule mit einer Schere die Haare gestutzt werden, dann wird diese Stelle mit Alkohol abgewaschen, die Haut mit einer breiten Pinzette etwas hochgezogen und mit einem spitzen Troikart, der in der Hohlnadel steckt, subkutan eingestochen bis etwa in die Nähe des linken Schulterblattes. Alsdann wird der Troikart etwas zurückgezogen, das Tumorstückchen in das Fenster der Hohlnadel hineingelegt und mit demselben Troikart oder einem stumpfen Mandrin unter die Haut geschoben. Das Herausziehen geschieht so, dass man die Nadel mit einem Ruck zurückzieht, indem man mit zwei Fingern der linken Hand das subkutane Ende der Nadel fasst und so etwa an der Nadel hängende Tumorteilchen abstreift. Zum Schluss wird die Impfwunde mit einem glühenden Glasstabe verschorft, um eine nachträgliche Infektion zu verhindern. Um die geimpften Tiere gut kontrollieren zu können, werden immer je 10 Mäuse in ein Glas gesetzt und alle geimpften Mäuse durch Abschneiden des linken Ohres kenntlich gemacht, um Verwechslungen zu vermeiden. Die positiven Tiere wurden durch Markierung mit roter Farbe an Kopf, Rücken und Schwanz gezeichnet. Ueber jede Impfung wurde ein Protokoll angelegt, aus dem die Anzahl und Herkunft der Tiere, die Art der Impfung und die Reaktion der Mäuse auf die Impfung zu ersehen ist. Um eine genaue Kontrolle zu haben, wurden die Tiere alle 8 Tage nachgesehen. Von einer kartographischen Darstellung der entstandenen Tumoren wurde abgesehen, sondern nur die jeweilige Grösse der Tumoren in das Protokoll eingetragen, und zwar unterschieden wir Knötchen (Durchmesser unter 0,3 cm), Knoten (0,3—0,5 cm D. M.), Tumoren (0,5—1,5 cm D. M.) und grosse Tumoren

(über 1,5 cm D. M.). Die Grösse der Geschwülste lässt sich durch Tasterzirkel leicht kontrollieren.

Aus diesen Protokollen, die bis zum Februar 1908 zurückreichen und gegen 1700 Mäuse umfassen, habe ich nach folgendem Schema meine Auszüge gemacht:

Versuch Nr.	Impfmaterial							Impftiere				Ausbeute				Besond. Bemerkungen
	Alter des Impftumors	Ausbeute des Vorversuchs	Erreichte Grösse	Prozentzahl d. Rückbildung	Makroskop. Beschaffenheit des Tumors	Mikroskop. Bildung des Tumors	Behandlung d. Impftumors	Anzahl	Bezugsquelle	Grösse und Geschlecht	Ort d. Impfung / Art d. Impfung	Zahl d. Geschwülste absolut	Zahl d. Geschwülste pCt.	Erreichte Grösse der Geschwülste	Rückbildung in Prozent	

An Hand dieses Schemas habe ich nun die einzelnen Faktoren von dem Gesichtspunkt aus betrachtet, ob sie einen nachweislichen Einfluss auf die Impfausbeute ausübten oder nicht. Ich werde mich nun in der Besprechung unserer Resultate ungefähr an die Reihenfolge halten, in der ich im Vorhergehenden die Faktoren angeführt habe, die nach Ansicht der Autoren von Wichtigkeit für ein gutes Gelingen der Transplantationen sind.

1. Das Impfmaterial.

Beziehung zwischen Ausbeute des Vorversuchs und der Ausbeute des Versuchs.

War die Ausbeute des Vorversuchs:	so war die Ausbeute des Versuchs:
20—30 pCt. in 19 Versuchen,	10—30 pCt. in 10 Versuchen,
	30—80 „ „ 8 „
	80—100 „ „ 1 „
80—100 pCt. in 54 Versuchen,	10—30 „ „ 6 „
	30—80 „ „ 25 „
	80—100 „ „ 28 „

Es lässt sich hieraus also ein deutlicher Einfluss nachweisen, ob das Material von einer Versuchsreihe mit niedriger oder hoher Ausbeute stammt, denn während dasjenige von geringer Ausbeute ebenfalls wieder in der Mehrzahl der Versuche eine niedrige Ausbeute ergibt, gibt das von hoher Ausbeute in den meisten Impfserien wiederum hohe Ausbeute.

Zu anderen Resultaten als Ehrlich und Bashford, die das optimale

Alter des Impftumors mit 14 Tagen angeben, kommen wir in bezug auf das Alter der Impftumoren:

War die Ausbeute:	so war das Alter des Impftumors:
20—30 pCt. in 29 Versuchen,	1—3 Wochen in 2 Versuchen,
	4—7 „ „ 24 „
	8—12 „ „ 3 „
80—100 pCt. in 54 Versuchen,	1—3 „ „ 12 „
	4—7 „ „ 32 „
	8—12 „ „ 10 „

Aus diesen beiden Zusammenstellungen ersieht man, dass bei niedriger Ausbeute in den weitaus meisten Versuchen das Impfmaterial ein Alter von 4—7 Wochen hatte, also das grösste Kontingent zur schlechten Ausbeute stellt. Dagegen ist es in den Serien mit hoher Ausbeute ebenfalls das Alter von 4—7, ja 12 Wochen, das in den meisten Versuchen, zur Verwendung kam. Es scheint also, als ob jüngeres Impfmaterial (1—3 Wochen) einen wesentlich geringeren Prozentsatz zu niedrigen Ausbeuten stellt, als älteres (über 4 Wochen), doch erhält man wiederum mit 4—12 Wochen altem Material in den meisten Fällen recht gute Ausbeuten.

Ebenso scheint eine Beziehung zu bestehen zwischen der Rückbildung des Vorversuchs und der Rückbildung des Versuchs, denn man findet, dass der grösste Prozentsatz der Transplantationen ungefähr eine gleich hohe Rückbildung zeigt, als die Versuche, von denen das Impfmaterial stammt.

War die Rückbildung der Tumoren des Vorversuchs:	so war die Rückbildung des Versuchs;
10—30 pCt. in 36 Vorversuchen,	10—30 pCt. in 19 Versuchen,
	30—80 „ „ 15 „
	80—100 „ „ 2 „
30—80 pCt. in 40 Vorversuchen,	10—30 „ „ 13 „
	30—80 „ „ 20 „
	80—100 „ „ 7 „

Was den Einfluss der Vorbehandlung des Impfmaterials mit den verschiedensten therapeutischen Methoden betrifft, verweise ich hier auf die Abhandlungen von Prof. v. Wasielewski und Dr. Hirschfeld: „Ueber den Einfluss der Fulguration auf die Lebensfähigkeit von Zellen“ und „Zur biologischen Untersuchung von Tumorzellen“ und ebenso auf die Arbeit von Mario Abetti: „Beitrag zur Kenntnis der Zellveränderungen bei der Fulguration der Ratten- und Mäusetumoren“ hin, die das Heidelberger Material in dieser Hinsicht schon früher eingehend besprochen haben. Dabei ergab sich, dass nur höhere Hitzegrade eine deutlich schädigende Einwirkung auf die Transplantationen gezeigt haben. Ferner sahen wir,

im Gegensatz zu den Angaben Bashfords und Ehrlichs und im Einklang mit denen Contamins, keinen Nachteil davon, wenn zur Impfung nekrotisches Tumormaterial zur Verwendung kam.

So zeigen überraschender Weise 2 Versuchsreihen, die mit nekrotischem Material geimpft wurden, eine Ausbeute von 100 pCt. Ueber diese Versuche, welche fortgesetzt werden, wird an anderer Stelle eingehender berichtet.

2. Die Impftiere.

Ebenso wie Bashford, Ehrlich u. a. müssen auch wir der Herkunft der Tiere einen gewissen Einfluss auf den Erfolg der Transplantationen zusprechen. Die Mehrzahl unserer Impfmäuse stammt aus Berlin, doch war auch ein erheblicher Bruchteil aus Frankfurt, Mannheim, Wien, Dresden und Freiburg bezogen. In 24 Versuchsreihen, die mit 80—100 pCt. angegangen waren, wurden Berliner Mäuse verwendet. Bei 15 von diesen 24 Versuchen stammte das Impfmaterial ebenfalls von Berliner Mäusen, während es in 9 Fällen von Tieren anderer Herkunft kam. Hieraus geht hervor, dass ein Wechsel des Mäusestammes die Uebertragbarkeit nicht immer ungünstig beeinflussen muss. Betrachten wir uns nun aber die Uebertragungen auf Berliner Mäuse mit niederer Ausbeute (0—31 pCt.), so findet man vollkommen andere Verhältnisse: Von 17 Transplantationen war nur 2 mal der Impftumor ebenfalls von Berliner Mäusen entnommen. In den 15 übrigen Fällen stammten die Tiere des Vorversuchs aus den genannten anderen Städten. Hier macht sich also der oben erwähnte Faktor deutlich bemerkbar.

Was den Einfluss der Jahreszeit auf die Impfausbeute anbetrifft, eine Möglichkeit, auf die Küster hinwies, so finden wir in unserem Material hierfür keine Anhaltspunkte, wie aus den folgenden Zahlen hervorgeht:

Im	Frühjahr	hatten	14	von	47	Serien	eine Ausbeute	von	80—100 pCt.
„	Sommer	„	16	„	61	„	„ „	„	80—100 „
„	Herbst	„	10	„	47	„	„ „	„	80—100 „
„	Winter	„	13	„	30	„	„ „	„	80—100 „

Obwohl auch wir bei unserem Material ziemlich erhebliche Schwankungen der Ausbeuten finden, sind dieselben doch zu ungleichmässig, um die Bashfordsche Annahme periodisch regelmässig wiederkehrender Virulenzschwankungen zu stützen. Auf hohe Ausbeuten folgen ganz regellos niedrige und umgekehrt. Die Unregelmässigkeiten hängen aber anscheinend enger mit der wechselnden Beschaffenheit des Impfmaterials zusammen, dessen feinere Struktur nicht jedesmal kontrolliert werden kann. Wenn auch der Charakter des Adenocarcinoms sich erhalten hat, so muss doch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass trotz Auswahl gleich geeignet scheinender Geschwulstpartien Unterschiede im überimpften Tumormaterial vorkommen,

ohne dass man deshalb gesetzmässig wiederkehrende biologische Schwankungen annehmen muss.

Wenn wir nun noch einmal unsere Ergebnisse überblicken, so können wir sie kurz dahin zusammenfassen:

1. Der Erfolg eines Versuches scheint, wie Bashford für bestimmte Versuchsbedingungen ebenfalls annimmt, in gewissem Grade abhängig zu sein von der Ausbeute des Vorversuchs. Ist die Ausbeute des Vorversuchs hoch, so ist diejenige des Versuchs in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls eine hohe. Dasselbe gilt für niedrige Ausbeute.
2. Bei unseren Versuchen liegt das optimale Alter des Impfmaterials, das Bashford und Ehrlich mit 14 Tagen angeben, etwas höher. Ja mit 12 Wochen altem Material haben wir noch gute Erfolge aufzuweisen.
3. Die Rückbildung entstandener Geschwülste eines Versuches ist ziemlich proportional der Rückbildung im Versuche, von dem das Impfmaterial genommen ist.
4. Die Empfindlichkeit des Impfmaterials gegen elektrische Einwirkungen ist geringer als gegen thermische.
5. Ein Wechsel der Bezugsquelle blieb zwar in einer Reihe von Versuchen ohne Einfluss auf die Ausbeute, verschlechterte jedoch in der Mehrzahl der Fälle das Impfergebnis.
6. Die Jahreszeit, die nach Küster möglicherweise einen Einfluss auf die Transplantationen ausüben könnte, scheint nach unseren Resultaten für den Erfolg der Ueberimpfungen unwesentlich.
7. Periodische Schwankungen der Ausbeute, wie sie Bashford bei seinen Versuchen gefunden hat, konnten wir bei unserem Material nicht nachweisen. Die Höhe der Ausbeute wechselte im Laufe der Transplantationen ohne nachweisbare Periodizität.

Literaturverzeichnis.

Abetti, Beiträge zur Kenntnis der Zellveränderungen bei der Fulguration der Mäuse- und Rattentumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7. 1909.

Apolant und Ehrlich, Ueber die Genese des Carcinoms. Verhandl. d. pathol. Ges. 1908.

Apolant, Ueber experimentell erzeugten Rückschlag von Mäusecarcinom in den histologischen Typus des Adenoms. Münchener med. Wochenschr. Nr. 35. 1907.

Apolant, Ehrlich und Haaland, Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 2. 1906.

Apolant, Ueber künstliche Tumormischungen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 6. 1907.

Bashford, Third scientific report on the investigations of the imperial cancer research fund. 1908.

Contamin, Le cancer expérimental. Paris 1910. Masson u. Co.

Ehrlich und Apolant, Erwiderung auf den Artikel des Herrn Dr. Bashford: Einige Bemerkungen zur Methodik der experimentellen Krebsforschung. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 21. 1906.

Ehrlich und Apolant, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 28. 1905.

Ehrlich, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1906.

Ehrlich, Ueber ein transplantables Chondrom der Maus. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie. Frankfurt a. M. 1906.

Gierke, Die hämorrhagischen Mäusetumoren mit Untersuchung von Geschwulstresistenz und -disposition bei Mäusen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. Bd. 43. 1908.

Hertwig und Poll, Zur Biologie der Mäusetumoren. Berlin 1907.

Jensen, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 34. 1903.

Küster, Studien über das Freiburger hämorrhagische Mäusecarcinom. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 14. 1919.

Lewin, Die bösartigen Geschwülste. Leipzig 1909. Verlag Dr. Werner Klinkhardt.

Sticker, Carcinomliteratur. Jahrgang 1—5. Monatsbeilage zu Deutsche Med.-Zeitung.

Sticker, Zentralbl. f. Krebskrankh. VI. Jahrgang. Verlag von E. A. Seemann. Leipzig.

v. Wasielewski und Hirschfeld, Ueber den Einfluss der Fulguration auf die Lebensfähigkeit der Zellen. Münchener med. Wochenschr. Nr. 37. 1908.

v. Wasielewski und Hirschfeld, Zur biologischen Untersuchung von Tumorzellen. Münchener med. Wochenschr. Nr. 22. 1910.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren zu Pfungstadt am 8. Dezember 1886 als ältester Sohn des praktischen Arztes Dr. H. Rapp und seiner Ehefrau Marie, geb. Eidmann. Meine Schulbildung genoss ich bis zu meinem 15. Jahre in Pfungstadt auf der Volksschule und der höheren Bürgerschule. Von meinem 15. Jahre ab besuchte ich das Realgymnasium zu Darmstadt, an dem ich im Frühjahr 1906 das Reifezeugnis erlangte. Im Sommersemester 1906 bezog ich die Universität Heidelberg, der ich 10 Semester lang als Studierender der Medizin angehörte. Mein Schlussexamen bestand ich im Frühjahr 1911 mit der Note „Gut“ und war vom 1. Juni bis 31. Dezember 1911 am Samariterhause zu Heidelberg als Medizinalpraktikant tätig.